

BEST AVAILABLE COPY

PCT/KR 2004/001523

RO/KR 24.06.2004.

대한민국 특허청
KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

REC'D 13 JUL 2004

WIPO

PCT

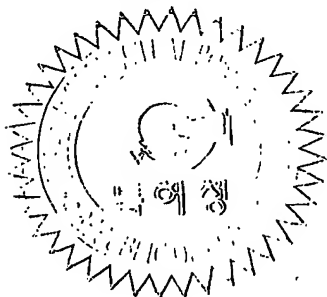
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2003-0041649
Application Number

출원년월일 : 2003년 06월 25일
Date of Application JUN 25, 2003

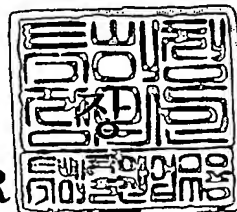
출원인 : (주)현덕비엔티
Applicant(s) HYUNDEOK B&T CO., LTD.



2004 년 06 월 24 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

【서지사항】

| | |
|------------|---|
| 【서류명】 | 특허출원서 |
| 【권리구분】 | 특허 |
| 【수신처】 | 특허청장 |
| 【참조번호】 | 0002 |
| 【제출일자】 | 2003.06.25 |
| 【발명의 명칭】 | 혈당 강하용 조성물 |
| 【발명의 영문명칭】 | Composition for lowering blood glucose |
| 【출원인】 | |
| 【명칭】 | (주)현덕비엔티 |
| 【출원인코드】 | 1-2003-005259-6 |
| 【대리인】 | |
| 【명칭】 | 특허법인다래 |
| 【대리인코드】 | 9-2003-100021-7 |
| 【지정된변리사】 | 박승문 , 조용식, 윤정열, 김정국, 안소영, 김희근, 권경희 |
| 【포괄위임등록번호】 | 2003-024110-1 |
| 【발명자】 | |
| 【성명】 | 이병래 |
| 【출원인코드】 | 4-2000-012774-8 |
| 【심사청구】 | 청구 |
| 【취지】 | 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 특허법인다래 (인) |
| 【수수료】 | |
| 【기본출원료】 | 13 면 29,000 원 |
| 【가산출원료】 | 0 면 0 원 |
| 【우선권주장료】 | 0 건 0 원 |
| 【심사청구료】 | 3 항 205,000 원 |
| 【합계】 | 234,000 원 |
| 【감면사유】 | 소기업 (70%감면) |
| 【감면후 수수료】 | 70,200 원 |
| 【첨부서류】 | 1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 소기업임을 증명하는 서류[사업자등록증사본, 국민연금확인통지서사본]_1통 |

【요약서】

【요약】

본 발명은 혈당 강하용 조성물에 관한 것으로, 녹차로부터 추출·분리·정제한 폴리페놀과, 칼슘을 유효성분으로 함유한다.

본 발명의 조성물은 녹차로부터 추출·분리·정제한 폴리페놀과, 칼슘에 의한 혈당강하 상승작용을 나타내므로, 당뇨병 환자에게 유용하게 사용할 수 있다.

【명세서】

【발명의 명칭】

혈당 강하용 조성물{Composition for lowering blood glucose}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 녹차로부터 추출·분리·정제한 폴리페놀과, 칼슘을 함유한 혈당 강하용 조성물에 관한 것이다.
- <2> 당뇨병은 혈당이 증가되는 질환으로 혈당을 정상범위로 감소시키는 것이 당뇨병 치료에서 가장 중요한 요소이며, 혈당은 당질의 섭취량 감소나 소모량 증가에 의해서 저하될 수도 있다. 우리나라 사람의 식이 구성 특성은 쌀밥을 주식으로 하기 때문에 당질 중에서 전분의 섭취량이 특히 많다. 전분은 전분소화효소인 타액이나 췌장 분비액내에 들어있는 아밀라제에 의해서 이당류나 삼당류로 분해되고 이들은 소장의 알파-글리코시다제에 의해서 단당류인 포도당으로 분해되어 흡수됨으로서 혈당이 증가된다.
- <3> 전분의 소화과정 중, 이당류 분해효소인 알파-글리코시다제를 억제시키는 제제인 아카보스TM가 혈당 강하 기능을 가진 당뇨병 치료제로 판매되고 있다. 그러나, 알파-글리코시다제 억제제는 이당류의 분해를 억제하기 때문에 전분을 섭취하면 장내에 이당류의 농도가 증가되어 삼투압 증가로 설사가 유발될 수 있고, 장내 세균에 의해서 이당류가 분해되어 가스 생성량이 증가되는 등의 부작용이 크다.

- > 녹차는 항산화작용, 항균작용, 항암작용, 항고혈압, 및 당뇨억제 작용 등 생리적으로 중요한 여러 가지 작용을 한다고 알려져 있으며, 이러한 작용은 주로 녹차로부터 추출·분리·정제한 폴리페놀에 의해서 나타나는 것으로 알려져 있다.
- > 그러나 녹차는 일반적으로 60 ~ 80℃의 물에서 3 ~ 5분 정도 우려내어 음용 하는 반면, 생리적으로 활성이 높은 폴리페놀은 끓는 물에서 30분 이상 우려내야 충분한 양이 추출되기 때문에, 혈당 증가를 억제할 수 있는 충분한량을 섭취하기에는 일반적인 녹차 음용으로는 효과가 적다.
- <6> 또한, 대한민국 공개특허공보 제 10-1999-11834호에는 칼슘 화합물을 함유하는 혈당강하제에 대하여 기재되어 있다.
- <7> 이에, 본 발명자는 녹차 폴리페놀과 칼슘의 복합제제가 전분을 이당류로 분해하는 단계를 억제하는 기능에 의하여 상승적인 혈당강하 작용이 있음을 발견하고 본 발명을 완성하였다.
- 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】**
- <8> 본 발명은 녹차로부터 추출·분리·정제한 폴리페놀과, 칼슘을 함유한 혈당 강하용 조성물을 제공하고자 한다.
- 【발명의 구성】**
- <9> 본 발명은 녹차로부터 추출·분리·정제한 폴리페놀과, 칼슘을 함유한 혈당 강하용 조성물을 제공한다.
- <10> 본 발명의 혈당 강하용 조성물은 녹차로부터 추출·분리·정제한 폴리페놀 50.0 ~ 95.0 중량%과, 칼슘 3.0 ~ 30.0 중량%를 포함한다.
- <11> 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

- > 본 발명의 혈당 강하용 조성물에 사용되는 녹차 폴리페놀 분말은 대한민국 등록특허공보 제 10-377313호에 기재되어 있는 녹차 추출물의 제조방법에 따라 추출·분리·정제하여 사용하였으며, 바람직한 방법은 다음과 같다.
- > 열풍건조한 녹차잎 분말 1 중량부에 5 내지 20 중량부의 물을 가하여 15분 내지 2시간 동안 가열한 후, 녹차잎 분말을 제거하고 냉각시켜 침전물을 제거한다. 수득된 추출액을 다시 가열한 후 냉각시켜 침전물을 제거하고, 건조시켜 녹차 추출물을 얻는다. 상기 가열온도는 60~110℃가 바람직하며, 건조방법은 분무건조가 바람직하다. 상기 녹차 추출물은 녹차 추출분말이 바람직하다.
- 4> 본 발명의 혈당 강하용 조성물에 사용되는 칼슘은 탄산칼슘(난각칼슘, 패각칼슘, 해조칼슘, 진주칼슘), 인산칼슘, 염화칼슘, 젖산칼슘, 구연산칼슘, 글루콘산칼슘, 유청칼슘, 밀크칼슘, 펜토텐산칼슘, 펩타이드칼슘, 키토산칼슘으로 이루어진 군으로 부터 선택된 1종 이상을 포함한다.
- 15> 본 발명의 혈당 강하용 조성물은 녹차 폴리페놀 또는 칼슘 단독 투여군에 비하여 상승적인 혈당의 증가 억제율을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 혈당 강하용 조성물은 뛰어난 혈당 강하작용을 나타내는 당뇨병의 예방 및 치료제, 또는 건강식품으로 사용할 수 있다.
- 16> 본 발명의 혈당 강하용 조성물은 유효성분으로 녹차 폴리페놀과 칼슘 이외에 혈당강하 작용을 나타내는 다른 유효성분을 추가로 함유할 수 있다.
- 17> 본 발명의 조성물은 유효성분으로 녹차 폴리페놀과 칼슘에 추가로, 혈당강하 작용을 나타내는 물질 또는 다른 약리 효과를 나타내는 유효성분을 더 함유할 수 있다.

> 본 발명의 조성물은, 투여를 위해서 상기 기재한 유효성분 이외에 추가로 약제학적 또는 식품에서 허용 가능한 담체를 1종 이상 포함하여 제조할 수 있다. 약제학적 또는 식품에서 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 더 나아가 당분야의 적절한 방법으로 또는 Remington's Pharmaceutical Science(최근판), Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.

19> 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 투여 형태는 특별히 제한되는 것은 아니지만, 액제, 분말제, 캡슐, 정제, 시럽 등의 경구 투여하는 것이 바람직하다. 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하나, 일일 투여량은 5 ~ 100mg/kg의 양을 일회 내지 수회에 나누어 투여하는 것이 바람직하다.

20> 본 발명의 혈당 강하용 조성물은 당뇨병 예방 및 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

21> 본 발명의 식품 조성물의 제형은 통상의 방법에 따라 제조하며, 담체와 함께 건조한 후 캡슐화 하거나 기타 정제, 과립, 분말, 음료, 죽 등의 형태로 제형화할 수 있으며, 상기 기재한 것 외에도 모든 형태가 가능하다.

> 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

3> 제조예 : 녹차 폴리페놀-칼슘 함유 제제

4> 녹차 폴리페놀 분말 838mg, 염화칼슘 70mg, 비타민 C 90mg, 철분제제 2mg, 기타 부형제를 첨가하여 캡슐 제제를 제조하였다.

15> 비교예 1 : 칼슘 함유 제제

16> 상기 제조예에서 녹차 폴리페놀만 제외하고 염화칼슘 70mg, 비타민 C 90mg, 철분제제 2mg, 기타 부형제를 첨가하여 캡슐 제제를 제조하였다.

27> 비교예 2 : 녹차 폴리페놀 함유 제제

28> 상기 제조예에서 염화칼슘만 제외하고 녹차 폴리페놀 분말 838mg, 비타민 C 90mg, 철분제제 2mg, 기타 부형제를 첨가하여 캡슐 제제를 제조하였다.

29> 실시예 1 : 본 발명의 조성물이 전분(Starch) 소화 흡수에 미치는 영향

30> 본 발명의 조성물이 전분의 소화 흡수에 미치는 영향을 알아보기 위하여 혈당을 측정하여 조사하였다.

- > 체중이 220 ~ 250g인 스피라그-돌리(Splague-Dowley) 웅성 흰쥐를 4시간 동안 절식시킨 후, 각 군당 7마리씩의 대조군, 전분 투여군, 전분과 칼슘 투여군, 전분과 녹차 폴리페놀 투여군, 전분과 녹차 폴리페놀-칼슘 투여군으로 분류하였다.
- 2> - 대조군 : 수돗물(3ml)
- 3> - 전분 투여군 : 전분 1g을 수돗물에 용해시킨 혼합물(3ml)
- 4> - 전분과 칼슘 투여군 : 전분 1g을 비교예 1에서 제조한 칼슘 제제(60mg)를 수돗물에 용해시킨 혼합물(3ml)
- 5> - 전분과 녹차 폴리페놀 투여군 : 전분 1g을 비교예 2에서 제조한 녹차 폴리페놀 제제(60mg)를 수돗물에 용해시킨 혼합물(3ml)
- 36> - 전분과 녹차 폴리페놀-칼슘 투여군 : 전분 1g과 제조예에서 제조한 녹차폴리페놀-칼슘 제제(60mg)를 수돗물에 용해시킨 혼합물(3ml)
- 37> 상기 5가지 실험군을 흰쥐에 경구 투여하여, 시료 투여전과 시료 투여 40분 경과 후, 꼬리를 절개하고 채혈하여 혈당량을 측정하였다.
- 38> 결과는 표 1에 나타내었다.
- 39> 【표 1】

본 발명의 녹차 폴리페놀-칼슘 조성물이 전분 투여 흰쥐의 혈당에 미치는 영향

| 실험군 | 혈당량(mg/dl) | | |
|---------------------|------------|----------|------|
| | 투여 직전 | 투여 40분 후 | 혈당변화 |
| 대조군 | 97.57 | 97.48 | 0 |
| 전분 투여군 | 96.45 | 127.49 | 31 |
| 전분 + 칼슘 투여군 | 96.48 | 126.48 | 30 |
| 전분 + 녹차 폴리페놀 투여군 | 98.46 | 119.47 | 21 |
| 전분 + 녹차 폴리페놀-칼슘 투여군 | 97.47 | 111.45 | 14 |

3> ※ (수치 = 평균값 ±표준편차)

1> 표 1에 나타난 바와 같이, 수돗물만 투여한 대조군의 혈당량은 투여전과 투여 40분 후 혈당량 변화가 거의 없었다. 전분 투여군의 혈당은 전분 투여전에 비하여, 전분 투여 40분 후 혈당량이 31mg/dl 증가되었다. 전분과 칼슘 투여군의 혈당은 투여전에 비하여, 투여 40분 후 혈당량이 30mg/dl 증가되어 전분 단독 투여군과 차이를 나타내지 않았다. 전분과 녹차 폴리페놀 투여군의 혈당은 투여 전에 비하여 투여 40분 후 혈당량이 21mg/dl 증가되어, 전분 단독 투여군에 비하여 혈당량 증가율이 32% 정도 억제되었다. 전분과 녹차 폴리페놀-칼슘 투여군은 투여 40분 후 혈당량이 14mg/dl 증가되어, 전분 단독 투여군에 비하여 혈당량 증가율이 54% 정도 억제되었다.

42> 따라서, 본 발명의 녹차 폴리페놀-칼슘 함유 조성물이 녹차 폴리페놀 또는 칼슘 제제 단독 조성물 보다 혈당량 증가 억제율이 더 크게 나타나므로, 전분의 소화, 흡수 억제에 의한 혈당 증가 억제효과가 더 우수함을 알 수 있다.

43> 실시에 2 : 당뇨병 흰쥐에서 녹차 폴리페놀-칼슘 조성물의 혈당강하 작용

44> 본 발명의 조성물이 당뇨병 치료에 미치는 영향을 알아보기로 실험을 수행하였다.

45> 체중이 220 ~ 250g인 스프라그-돌리 웅성 흰쥐를 12시간 동안 절식시킨 후, 알록산(Alloxan)을 생리 식염수에 용해시켜 흰쥐의 체중 1kg당 80mg의 양으로 주사하여 당뇨병을 유발하였다. 당뇨병이 유발된 흰쥐를 7일간 사육한 후 혈당량이 350mg/100ml 이상인 흰쥐를 선발하여 실험에 사용하였다.

49> 당뇨병 흰쥐를 12시간 동안 절식시킨 후, 각 군당 5마리씩의 대조군, 전분 투여군, 전분과 칼슘 투여군, 전분과 녹차 폴리페놀 투여군, 전분과 녹차 폴리페놀 - 칼슘 투여군으로 분류하였다. 실험군의 조건은 상기 실험에 1의 방법과 동일하게 하였으며, 당뇨병 흰쥐에 경구 투여하였다. 시료 투여전과 시료 투여 40분 경과 후, 꼬리를 절개하고 채혈하여 혈당량을 측정하였다.

50> 결과는 표 2에 나타내었다.

51> 【표 2】

본 발명의 녹차 폴리페놀-칼슘 조성물이 전분 투여 당뇨 흰쥐의 혈당에 미치는 영향

| 실험군 | 혈당량(mg/dl) | | |
|---------------------|------------|----------|------|
| | 투여 직전 | 투여 40분 후 | 혈당변화 |
| 대조군 | 319±21 | 312±22 | -7 |
| 전분 투여군 | 327±25 | 406±29 | 79 |
| 전분 + 칼슘 투여군 | 324±28 | 404±31 | 80 |
| 전분 + 녹차 폴리페놀 투여군 | 326±31 | 379±27 | 53 |
| 전분 + 녹차 폴리페놀-칼슘 투여군 | 321±27 | 352±25 | 31 |

52> ※ (수치 = 평균값 ±표준편차)

53> 표 2에 나타난 바와 같이, 수돗물만 투여한 대조군의 혈당량은 투여전과 투여 40분 후 혈당량 변화가 거의 없었다. 전분 투여군의 혈당은 전분 투여전에 비하여, 전분 투여 40분 후 혈당량이 79mg/dl 증가되었다. 전분과 칼슘 투여군의 혈당은 투여전에 비하여, 투여 40분 후 혈당량이 80mg/dl 증가되어 전분 단독 투여군과 차이를 나타내지 않았다. 전분과 녹차 폴리페놀 투여군의 혈당은 투여전에 비하여 투여 40분 후 혈당량이 53mg/dl 증가되어, 전분 단독 투여군에 비하여 혈당량 증가율이 32% 정도 억제되었다. 전분과 녹차 폴리페놀-칼슘 투여군은 투여 40분 후 혈당량이 31mg/dl 증가되어, 전분 단독 투여군에 비하여 혈당량 증가율이 60% 정도 억제되었다.

- 1> 따라서, 본 발명의 녹차 폴리페놀-칼슘 함유 조성물이 녹차 폴리페놀 또는 칼슘 단독 조성물 보다 혈당량 증가 억제율이 더 크게 나타나므로, 당뇨병에서 식후 혈당증가 억제효과가 더 우수함을 알 수 있다.
- 2> 실험예 : 본 발명의 녹차 폴리페놀-칼슘 조성물의 간 및 신장 독성 실험
- 3> 본 발명의 조성물을 흰쥐에 투여하여 간 기능 검사와 신장 기능 검사를 실시하여, 본 발명의 녹차 폴리페놀-칼슘 조성물에 의한 독성 여부를 관찰하였다.
- 4> 체중이 220 ~ 250g인 스프라그-돌리 웅성 흰쥐를 12시간 동안 절식시킨 후, 각 군당 10 마리씩의 대조군, 녹차 폴리페놀-칼슘 조성물 투여군으로 분류하였다.
- 5> 대조군에는 수돗물(2ml)을, 녹차 폴리페놀-칼슘 조성물 투여군에는 제조예에서 제조한 녹차 폴리페놀-칼슘 조성물(200mg)을 수돗물(2ml)에 용해시켜 경구 투여하였다. 이상의 실험을 3일 간격으로 3회 반복하고, 3일 경과 후 흰쥐를 4시간 동안 절식시킨 후 흰쥐를 희생시켜 복부동맥에서 채혈하여 혈당과 BUN, sGOT, sGPT, 알칼린 포스파타제 및 크레아틴의 양을 혈액 생화학 분석장비를 이용하여 각각 측정하였다.
- 6> 결과는 표 3에 나타내었다.
- 7> **【표 3】**

본 발명의 녹차 폴리페놀-칼슘 조성물 투여 흰쥐의 혈액 효소 및 화학물질 검사

| | 대조군 | 본 발명의 조성물 투여군 |
|----------------|---------------|---------------|
| 포도당(mg/dl) | 98 \pm 1 | 95 \pm 8 |
| BUN(mg/dl) | 14.1 \pm 5 | 13.1 \pm 6 |
| 크레아틴(mg/dl) | 0.7 \pm 0.1 | 0.7 \pm 0.1 |
| sGOT(U/L) | 62 \pm 9 | 61 \pm 7 |
| sGPT(U/L) | 35 \pm 6 | 36 \pm 8 |
| 알칼린 포스파타제(U/L) | 111 \pm 7 | 106 \pm 5 |

58> ※ (수치 = 평균값 ±표준편차)

59> 표 3에 나타난 바와 같이, 대조군과 본 발명의 녹차 폴리페놀-칼슘 조성물 투여군 사이에는 간 손상의 표지자로 이용되는 sGOT, sGPT 및 알칼린 포스파타제의 차이가 없었고, 신장 손상의 표지자로 이용되는 BUN과 크레아틴의 양도 차이가 없었다.

60> 따라서, 본 발명의 녹차 폴리페놀-칼슘 조성물은 쥐의 간이나 신장에 대한 독성이 나타나지 않는다는 것을 알 수 있다.

【발명의 효과】

61> 본 발명의 혈당 강하용 조성물은 녹차 폴리페놀이나 칼슘을 단독으로 투여하였을 때보다, 전분의 소화과정을 억제하여 혈당의 증가를 현저히 억제한다.

62> 따라서, 본 발명의 혈당 강하용 조성물은 전분의 섭취량을 줄이지 않고도 혈당 증가를 억제시킬 수 있으므로, 당뇨병 환자에게 유용하게 사용할 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

녹차로부터 추출·분리·정제한 폴리페놀과, 칼슘을 함유한 혈당 강하용 조성물

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 녹차 폴리페놀 분말 50.0 ~ 95.0 중량%, 칼슘 3.0 ~ 30.0 중량% 함유하는 혈당 강하용 조성물

【청구항 3】

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 칼슘은 탄산칼슘(난각칼슘, 패각칼슘, 해조칼슘, 진주칼슘), 인산칼슘, 염화칼슘, 젖산칼슘, 구연산칼슘, 글루콘산칼슘, 유청칼슘, 밀크칼슘, 펜토텐산칼슘, 펩타이드칼슘, 키토산칼슘으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상을 포함하는 혈당 강하용 조성물